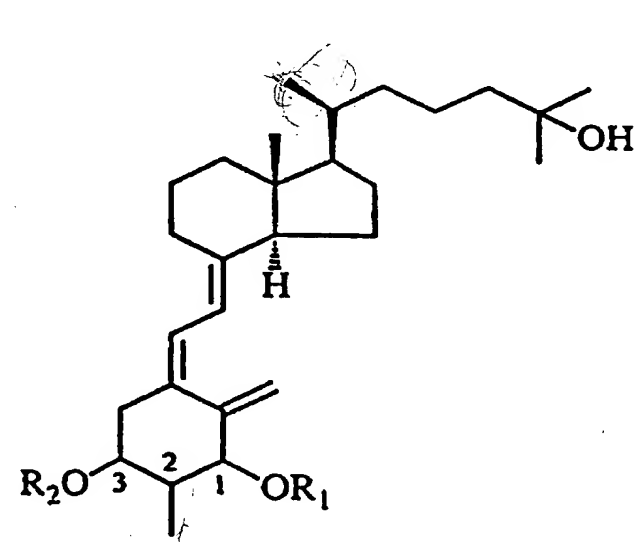
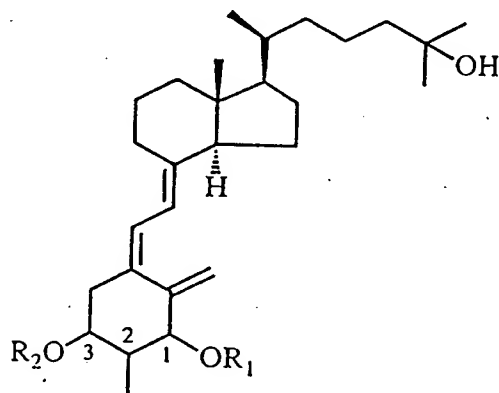


<p>(51) 国際特許分類6 C07C 401/00, A61K 31/59</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/50353</p> <p>(43) 国際公開日 1998年11月12日(12.11.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01979</p> <p>(22) 国際出願日 1998年4月30日(30.04.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/114695 1997年5月2日(02.05.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541-8587 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 高山浩明(TAKAYAMA, Hiroaki)[JP/JP] 紺野勝弘(KONNO, Katsuhiko)[JP/JP] 藤島利江(FUJISHIMA, Toshie)[JP/JP] 〒199-0106 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐1091番地の1 帝京大学薬学部内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 前田純博(MAEDA, Sumihiro) 〒100-8585 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産部内 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: VITAMIN D₃ DERIVATIVES AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p>		
<p>(54)発明の名称 ビタミンD₃誘導体およびその製造法</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>1,25-Dihydroxy-2-methyl vitamin D₃ derivatives represented by general formula (I) wherein R₁ and R₂ each independently represents hydrogen or tri(C₁₋₇ alkyl)silyl; and the asymmetric carbon atoms at the 1-, 2- and 3-positions each independently has an α- or β-configuration. These compounds are useful as remedies for osteoporosis, rachitis, accessory thyroïdal hyperenergia, etc.</p>		
<div style="text-align: right;">(I)</div> 		

一般式 (I)



[式中、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ
($C_1 - C_7$ アルキル)シリル基を表す。ここで、1位、2位、お
よび3位の不斉炭素についての立体配置は、それぞれ独立に、 α 配
位または β 配位である。]

で表される1, 25-ジヒドロキシ-2メチルビタミン D_3 誘導体
およびその製造法を提供する。

この化合物は、骨粗鬆症、クル病、副甲状腺機能亢進症などの治
療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TG	トーゴ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CC	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

明 細 書

ビタミンD₃誘導体およびその製造法

5 技術分野

本発明は、2位にメチル基を有する新規なビタミンD₃誘導体およびその製造法に関する。さらに詳細には、骨粗鬆症の治療薬として有用な1、25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体およびその製造法に関する。

10

背景技術

活性型ビタミンD₃が生体内のカルシウムやリン酸塩などの代謝を制御する物質として、極めて重要な働きをすることは、今までに特許公報や一般の科学文献を通じて広く認知されている。また、
15 種々のビタミンD誘導体が、骨粗鬆症やクル病をはじめとするビタミンD代謝異常症に対する治療薬として用いられていることも周知の事実である。

さらに、カルシウム調節作用やその他ビタミンD₃にみられる種々の生物活性は、ビタミンDレセプターへの結合親和性とビタミンD結合蛋白への結合親和性の差異によってさまざまな作用選択性が発現しているためと解釈する報告もなされている。
20

公知の2位置換ビタミンD₃誘導体としては、1位の水酸基が α 配位であり、2位に β 配位の置換基（無置換もしくは末端が水酸基で置換されたC₁-C₆の直鎖状アルキル基、末端が水酸基で置換されたC₁-C₆の直鎖状アルキルオキシ基、C₁-C₅のアルケニル基、または水酸基）をもつ1、25-ジヒドロキシビタミンD₃誘導体が報告されている（小林ら、日本薬学会第116年会（1996）、講演要旨要旨集3、p88）。
25

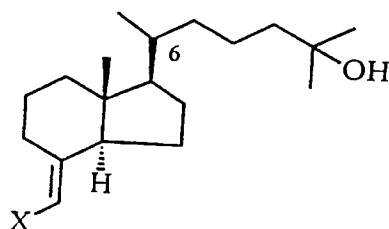
また、1位の水酸基が α 配位であり、かつ2位に α 配位の置換基（3-ヒドロキシプロピル基または3-フルオロプロピル基）をもつ1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃誘導体が知られている（Posner, G. H., J. Org. Chem., 1995, 60, 4617）。

5 さらに、1, 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体について、その1位、2位、および3位の不斉炭素に関する他の立体異性体についての研究も報告されている（牧ら、日本薬学会第116年会（1996）、講演要旨要旨集2、p9）。

10 しかしながら、1, 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体のうち、20位の炭素原子に関する立体配置については、天然のものと異なる立体異性体（20S体）は知られていない。したがって、かかる20位の炭素原子に関する立体配置が、ビタミンDレセプターへの結合親和性、ビタミンD結合蛋白への結合親和性、その他前記の各種生物活性にいかなる影響を与えるのかも、これまで知られていない。

20 なお、2位置換ビタミンD₃誘導体の製造法も上記文献に示されているが、いずれも1位、2位、および3位の不斉炭素についての立体異性体のうち、ある特定の組合せの異性体を製造できるのみであり、随意の組合せの異性体を効率的に製造できる方法は示されていない。

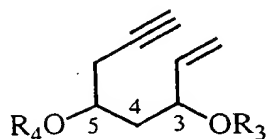
近年、下記一般式（II'）



[式中、Xは臭素原子またはヨウ素原子を表す。]

で表されるエキソメチレン化合物と、下記一般式 (III')

5



- 10 [式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ ($C_1 - C_7$ 炭化水素) シリル基を表す。]
 で表されるエン-イン化合物を反応させることにより活性型ビタミン D_3 を合成する新規な方法が発表された (Trost, B.M.; J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 9836)。しかし、4位にメチル基のよう
 15 な置換基があるエン-イン化合物を用いた例は知られていない。

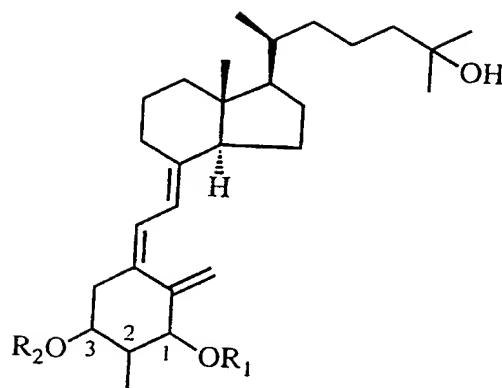
発明の開示

- 本発明の目的は、生物活性を有する新規な1, 2, 5-ジヒドロキシ-2-メチルビタミン D_3 誘導体およびその製造法を提供することにある。
 20

本発明によれば、本発明の上記目的は、第一に下記一般式 (I)

25

5



- 10 [式中、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ
($C_1 - C_7$ アルキル) シリル基を表す。ここで、1 位、2 位、お
よび 3 位の不斉炭素についての立体配置は、それぞれ独立に、 α 配
位または β 配位である。]

で表される 1, 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミン D_3 誘導

- 15 体によって達成される。

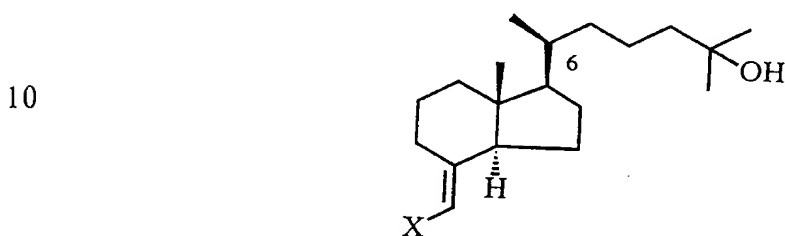
すなわち、本発明のビタミン D_3 誘導体には、その 1 位、2 位、
および 3 位についての立体配置が、それぞれ

- (1) α 配位、 α 配位、 α 配位の組合せ
- (2) α 配位、 α 配位、 β 配位の組合せ
- 20 (3) α 配位、 β 配位、 α 配位の組合せ
- (4) α 配位、 β 配位、 β 配位の組合せ
- (5) β 配位、 α 配位、 α 配位の組合せ
- (6) β 配位、 α 配位、 β 配位の組合せ
- (7) β 配位、 β 配位、 α 配位の組合せ
- 25 (8) β 配位、 β 配位、 β 配位の組合せ

である 8 種類のものがいずれも含まれる。さらに、これら 8 種類の
立体異性体のうちのいずれかのもの複数を任意の割合で含有する混
合物も本発明の範囲に含まれる。

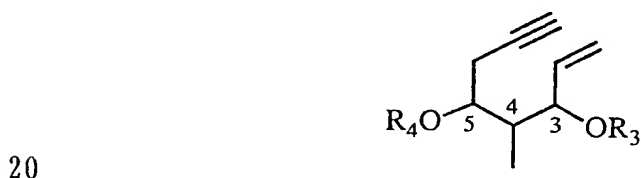
なお、ビタミンD類についての立体配置の表記法は慣例によった。すなわち、1位、2位、3位に用いられる「 α 配位」とは紙面の上方からの結合を意味し、「 β 配位」とは紙面の下方からの結合を意味する。

- 5 また、本発明によれば、本発明の上記目的は、第二に上記式 (I) で表されるビタミンD₃誘導体の製造法により達成される。すなわち、下記一般式 (II)



[式中、Xは臭素原子またはヨウ素原子を表す。]

- 15 で表されるエキソメチレン化合物と、下記一般式 (III)



[式中、R₃およびR₄はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ (C₁ - C₇炭化水素) シリル基を表す。]

- 25 で表されるエン-イン化合物とをパラジウム触媒の存在下に反応させ、必要に応じてトリ (C₁ - C₇炭化水素) シリル基を脱保護することによって、上記式 (I) で表される1, 25-ジヒドロキシ-2メチルビタミンD₃誘導体を製造する方法である。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、トリ ($C_1 - C_7$ アルキル) シリル基とは、それぞれ独立な三つの直鎖状もしくは分枝状の $C_1 - C_7$ のアルキル基によって置換されたシリル基をいい、なかでもトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、または *t*-ブチルジメチルシリル基が好ましい。

上記式 (I) で表される 1, 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミン D_3 誘導体の好適な具体例としては、

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミン D_3 (68)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミン D_3 (69)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミン D_3 (70)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミン D_3 (71)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミン D_3 (72)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミン D_3 (73)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミン D_3 (74)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミン D_3 (75)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミン D_3 - 1, 3-ビス (トリメチルシリル) エーテル (76)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃-1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル……(77)

5 (20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃-1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル……(78)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビタミンD₃-1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル……(79)

10 (20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃-1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル……(80)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビタミンD₃-1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル……(81)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃-1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル……(82)

20 (20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビタミンD₃-1、3-ビス(トリメチルシリル)エーテル……(83)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃-1、3-ビス(t-ブチルジメチルシリル)エーテル……(84)

25 (20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 β -ビタミンD₃-1、3-ビス(t-ブチルジメチルシリル)エーテル……(85)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビ
タミンD₃-1、3-ビス(t-ブチルジメチルシリル)エーテル
..... (86)

5 (20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 β -メチル-3 α -ビ
タミンD₃-1、3-ビス(t-ブチルジメチルシリル)エーテル
..... (87)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビ
タミンD₃-1、3-ビス(t-ブチルジメチルシリル)エーテル
..... (88)

10 (20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 β -ビ
タミンD₃-1、3-ビス(t-ブチルジメチルシリル)エーテル
..... (89)

(20S) - 1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビ
タミンD₃-1、3-ビス(t-ブチルジメチルシリル)エーテル
15 (90)

(20S) - 1 β 、25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビ
タミンD₃-1、3-ビス(t-ブチルジメチルシリル)エーテル
..... (91)

等が挙げられる。

20 また、上記式(I)で表されるビタミンD₃誘導体の製造法にお
いて、出発原料である上記式(III)で表されるエン-イン化合物
は、その3位、4位、および5位の不斉炭素に由来するすべての立
体異性体、もしくはそれらの任意の割合の混合物であってもよいが、
反応中それらの立体配置は保存され、対応する立体配置を有する1,
25 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体が生成される。

本製造法に用いるパラジウム触媒とは、0価または2価の有機パ
ラジウム化合物および三置換リン化合物を組み合わせたものである。
そのような有機パラジウム化合物としては、テトラキス(トリフェ

ニルホスフィン) パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムクロロホルム、酢酸パラジウム等が挙げられる。また、三置換リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。両者を組み合わせたパラジウム触媒としては、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムおよびトリフェニルホスフィン、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムクロロホルムおよびトリフェニルホスフィンが好ましく、その混合比は 1 : 1 - 1 : 10 が好ましい。

10 ここで、上記式 (II) で表されるエキソメチレン化合物と、上記式 (III) で表されるエン-イン化合物とのモル比は 1 : 5 - 5 : 1 の範囲で行うことが望ましい。また、パラジウム触媒はエキソメチレン化合物に対して 0.1 - 100 モル%、好ましくは 1 - 20 モル% の範囲で使用される。

15 また、上記式 (II) で表されるエキソメチレン化合物と、上記式 (III) で表されるエン-イン化合物との反応において、反応溶媒はヘキサン、ヘプタン、トルエン等の非極性系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンや N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性系溶媒、また
20 はこれらの混合溶媒が挙げられる。このなかでも、ヘプタン、トルエンが望ましい。さらに、これらの溶媒を反応に使用する際、あらかじめ蒸留や窒素置換などの処理を行うことが望ましい。反応は室温から上記溶媒の沸点までの範囲で行う。

さらに、反応系中に生成するハロゲン化水素等の酸を捕捉するために、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加えて反応させることが好ましい。加える塩基の量としては、上記式 (II) あるいは上記式 (III) で表される反応物のうち、
25 過剰に用いられる方に対して 1 当量以上使用することが好ましい。

上記反応によって得られる上記式 (I) のビタミンD₃誘導体のうちR₁およびR₂がトリ (C₁ - C₇アルキル) シリル基を表すものは、さらに必要に応じて脱保護反応を行うことによって、R₁およびR₂が水素原子のものに変換できる。

- 5 かかる脱保護反応としては、公知の方法 (例えば、Calveley, M. J.; Tetrahedron, 20, 4609, 1987, Ho, P. T.; Tetrahedron Letters, 1623, 1978) に準じて行うことができる。その場合の脱保護剤としては、例えばテトラブチルアンモニウムフロリド、リチウムテトラフルオロボレート、ピリジウム-*p*-トロエンシルホネート
- 10 あるいはカンファースルホン酸等を挙げることができる。

なお、上記式 (II) で表されるエキソメチレン化合物は、公知の方法に準じて合成される (B. Fernandezら、J. Org. Chem., 1992, 57, 3173, M. J. Calverleyら、Chem. Lett., 1993, 3, 1845, A. Kutnerら、J. Org. Chem., 1988, 53, 3450)。

- 15 本発明の製造方法に用いられる上記式 (III) で表されるエン-イン化合物の好適な具体例としては、
- (3 R, 4 R, 5 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン…… (2 2)
- (3 S, 4 R, 5 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - メチル - 1 -
- 20 オクテン - 7 - イン…… (2 3)
- (3 R, 4 R, 5 S) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン…… (2 4)
- (3 S, 4 R, 5 S) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - メチル - 1 -
- 25 オクテン - 7 - イン…… (2 5)
- (3 R, 4 S, 5 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - メチル - 1 -
- オクテン - 7 - イン…… (2 6)
- (3 S, 4 S, 5 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 4 - メチル - 1 -
- オクテン - 7 - イン…… (2 7)

(3 R, 4 S, 5 S) - 3, 5 - ジヒドロキシー - 4 - メチル - 1 -
オクテン - 7 - イン (28)

(3 S, 4 S, 5 S) - 3, 5 - ジヒドロキシー - 4 - メチル - 1 -
オクテン - 7 - イン (29)

5 (3 R, 4 R, 5 R) - 3, 5 - ビス (トリメチルシリルオキシ)
- 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (30)

(3 S, 4 R, 5 R) - 3, 5 - ビス (トリメチルシリルオキシ)
- 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (31)

(3 R, 4 R, 5 S) - 3, 5 - ビス (トリメチルシリルオキシ)
10 - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (32)

(3 S, 4 R, 5 S) - 3, 5 - ビス (トリメチルシリルオキシ)
- 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (33)

(3 R, 4 S, 5 R) - 3, 5 - ビス (トリメチルシリルオキシ)
- 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (34)

15 (3 S, 4 S, 5 R) - 3, 5 - ビス (トリメチルシリルオキシ)
- 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (35)

(3 R, 4 S, 5 S) - 3, 5 - ビス (トリメチルシリルオキシ)
- 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (36)

(3 S, 4 S, 5 S) - 3, 5 - ビス (トリメチルシリルオキシ)
20 - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (37)

(3 R, 4 R, 5 R) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (38)

(3 S, 4 R, 5 R) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (39)

25 (3 R, 4 R, 5 S) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (40)

(3 S, 4 R, 5 S) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (41)

(3 R、4 S、5 R) - 3、5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン..... (4 2)

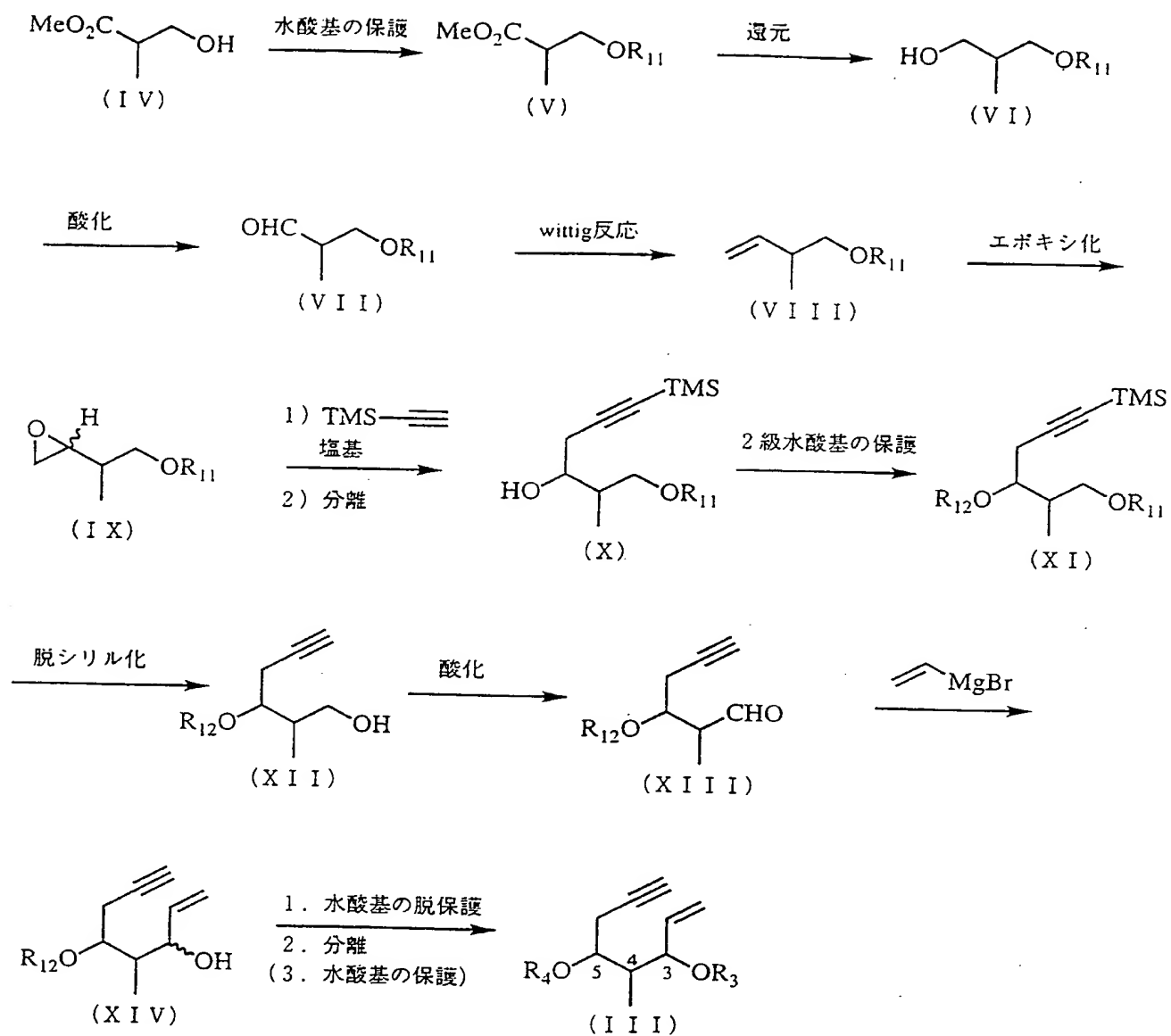
(3 S、4 S、5 R) - 3、5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン..... (4 3)

5 (3 R、4 S、5 S) - 3、5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン..... (4 4)

(3 S、4 S、5 S) - 3、5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン..... (4 5)

等が挙げられる。

10 本発明の製造方法で用いられる上記式 (III) で表されるエン-
イン化合物は、例えば以下のスキーム 1 に従って合成できる。



スキーム 1

上記スキーム1において、 R_{11} はトリ ($C_1 - C_7$ アルキル) シリル基もしくは ($C_1 - C_7$ アルキル) ジ ($C_6 - C_{10}$ アリール) シリル基を表すが、好適な例としてはトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基が挙げられる。また、 R_{12} は結合する酸素原子と共にアセタールを形成する保護基を表すが、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基が好適である。

この製造方法は以下のようにして実施できる。すなわち、市販の光学活性エステル化合物 (IV) の水酸基を、塩基存在下にシリル保護して化合物 (V) を得る。ここでシリル化剤としては、トリエチルシリルクロリド、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド、*t*-ブチルジフェニルシリルクロリド、トリエチルシリルトリフラート、*t*-ブチルジメチルシリルトリフラート等が好ましく用いられる。また、塩基としてはトリエチルアミン、2, 6-オールチジン、イミダゾール等通常の塩基が用いられる。

次いで化合物 (V) をヒドリド還元剤で還元しアルコール (VI) を得る。ヒドリド還元剤としては、水素化リチウムアルミニウムや水素化ジイソブチルアルミニウム等が好ましい。さらに生成した水酸基をジメチルスルホキシド/オキザリルクロリドやTPAP (テトラプロピルアンモニウムペントルテナート) /*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド等で酸化してアルデヒド (VII) とし、続いて通常のWittig反応を行ってメチレン化体 (VIII) を得る。

次いで二重結合を過酸化水素やメタクロロ過安息香酸等の過酸化試薬を用いてエポキシド化合物 (IX) とした後、スキームに示すアセチレン誘導体とアルキルリチウム等の塩基存在下に反応させ、化合物 (X) を得る。化合物 (X) は水酸基の立体異性に基づく2種のジアステレオマーの混合物 (1 : 1) として生成するが、これらはカラムクロマトグラフィ等の通常の分離操作で容易に分離・精製で

きる。また、分離したジアステレオマーの水酸基の立体配置は、それぞれ(R) - と(S) - のMTPAエステルとし、 $^1\text{H NMR}$ を測定することで決定することができる(楠見ら、有機合成化学協会誌、1996、51、462)。

- 5 さらに、分離された化合物(X)をそれぞれ以下の反応に付すことによって、目的とする上記式(III)で表されるエン-イン化合物を光学的に純粋に製造することができる。すなわち、化合物

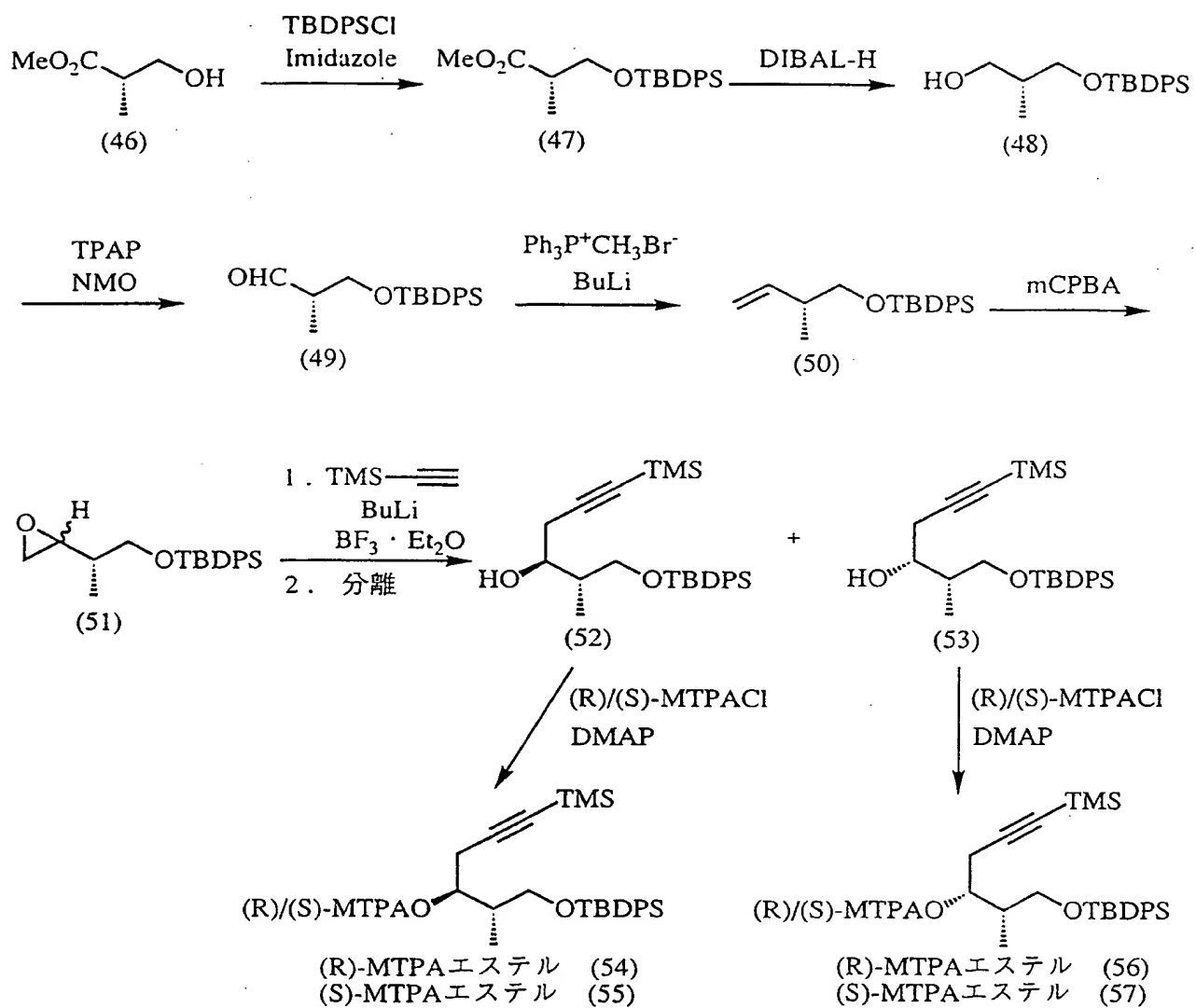
- (X)の水酸基をアセタールで保護し、化合物(XI)を得る。アセタール化剤としては、メトキシメチルクロリド、メトキシエトキシ
10 メチルクロリド、ジヒドロピラン等が用いられる。次いで、テトラブチルアンモニウムフルオリド等のフルオリド試薬により脱シリル化し化合物(XII)とした後、生成した1級水酸基をジメチルスルホキシド/オキザリルクロリドやTPAP(テトラプロピルアンモニウムペントルテナート)/N-メチルモルホリン-N-オキシド
15 等で酸化して、アルデヒド(XIII)とする。さらに、このアルデヒド基に対してビニルグリニャール試薬を反応させ、化合物(XIV)を得る。最後に、5位水酸基のアセタール保護基を酸性条件下で除去することで、目的とするエン-イン化合物(III)を得ることができる。

- 20 この化合物(III)は3位の水酸基の立体異性に基づく2種のジアステレオマーの混合物(1:1)として生成するが、これらはカラムクロマトグラフィ等の通常分離操作で容易に分離・精製できる。また、分離したジアステレオマーの水酸基の立体配置は、それぞれを3、5位水酸基によるアセトニドに変換し、 $^{13}\text{C NMR}$ を
25 測定することで決定することができる(Rychnovsky, S. D.; J. Org. Chem., 1993, 58, 3511)。さらに、必要に応じて3、5位水酸基のシリル保護体に導くことができる。

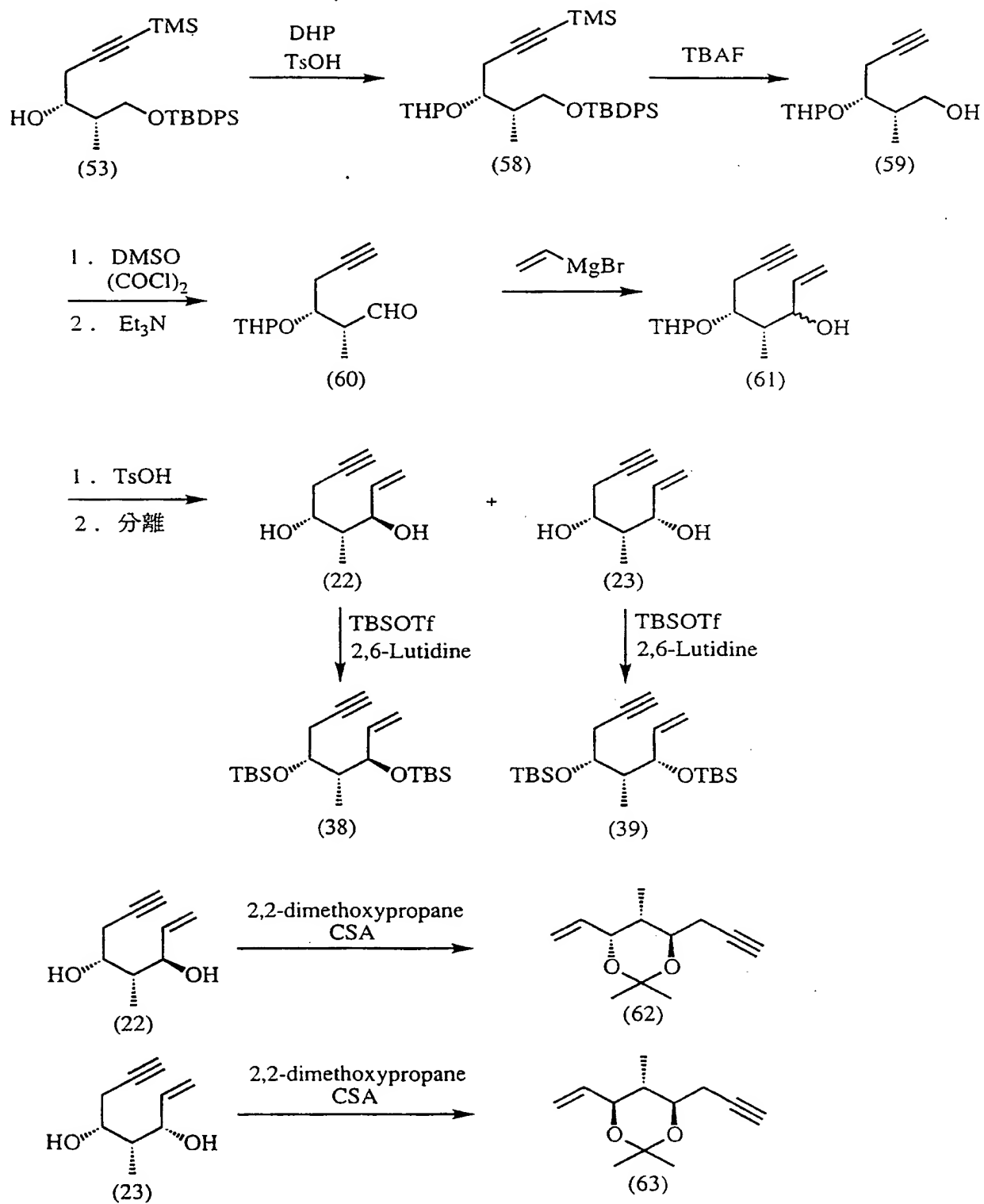
ここで用いるシリル化剤としては、トリメチルシリルクロリド、
トリエチルシリルクロリド、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド、
t-ブチルジフェニルシリルクロリド、トリエチルシリルトリフラ
ート、*t*-ブチルジメチルシリルトリフラート等が好ましく用いら
5 れ、また塩基としてはトリエチルアミン、2、6-ルチジン、イミ
ダゾール等通常の塩基が用いられる。上記反応式の各反応工程にお
ける溶媒、反応温度等の反応条件は、それぞれの反応に通常用いら
れる条件が適用される。

この製造方法においては、目的とするエン-イン化合物 (III)
10 の4位メチル基の立体配置は、出発原料に用いた光学活性エステル化
合物 (IV) に由来しており、本合成ルートにおいては全反応を通し
てこの立体配置が保持される。すなわち、出発原料に光学活性エス
テル化合物 (IV) を用い、その立体配置を維持する反応を一貫して
採用することにより、ビタミンD₃類合成の重要中間体 (III) を
15 光学的に純粋に製造することができる。

本法による光学的に純粋なエン-イン化合物製造の1例として、
(3R, 4R, 5R) - 3, 5-ビス(*t*-ブチルジメチルシリル
オキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン (38) および
(3S, 4R, 5R) - 3, 5-ビス(*t*-ブチルジメチルシリル
20 オキシ) - 4-メチル-1-オクテン-7-イン (39) の合成法
を下記スキーム2およびスキーム3に示す。



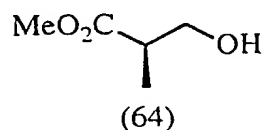
スキーム 2



スキーム 3

[上記スキーム中、TBDPSCIはt-ブチルジフェニルシリルクロリド、DIBAL-Hは水素化ジイソブチルアルミニウム、TPAPはテトラプロピルアンモニウムペントルテナート、NMOはN-メチルモルホリン-N-オキシド、mCPBAはメタクロロ過安息香酸、MTFACIは α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニルアセチルクロリド、DMAPは4-ジメチルアミノピリジン、DHPはジヒドロピラン、TsOHはトシル酸、TBAFはテトラブチルアンモニウムフルオリド、TBSTfはt-ブチルジメチルシリルトリフラートを表し、TBDPSはt-ブチルジフェニルシリル基、TBSはt-ブチルジメチルシリル基、THPはテトラヒドロピラニル基を表す。]

この例のほか、例えば(4R、5S)シリーズは上記スキーム2で得られる化合物(52)を用いた同様な製造法により、(4S)シリーズは出発原料に下記光学活性エステル化合物(64)を用いた同様な製造法により合成することができる。



実施例

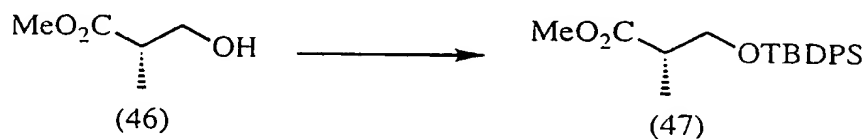
以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はそれらの実施例に限定されるものではない。

はじめに、本発明化合物の合成中間体たる前記式 (III) の化合物の調製方法を参考例として述べる。

[参考例 1]

メチル- (S) - 3 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 -
メチルプロピオナート (47) の合成

10



アルゴン雰囲気下、メチル- (S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチ
 ルプロピオナート (46) (1.9 ml, 2.0 g, 16.9 mmol) をジクロロメタン 100 ml に溶解し、イミダゾール (2.3 g, 32.5 mmol)、TBDPSCl (4.3 ml, 16.9 mmol) を加え、5 分間攪拌した。H₂O を加え、酢酸エチル
 で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (60 g, 2% AcOEt - ヘキサン) で精製し、無色油状の
 (47) (6.5 g, quant) を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ :

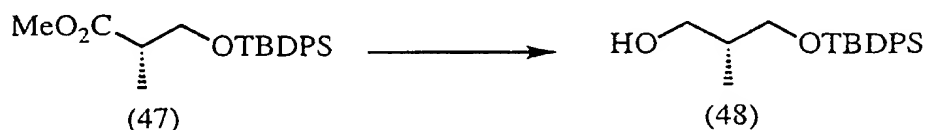
1.04 (9H, s), 1.15 (3H, d, J=7.0Hz), 2.72 (1H, dquin, J=5.8, 7.0Hz),
 3.67 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J=6.4, 9.8Hz), 3.83 (1H, dd, J=9.8, 6.4
 Hz), 7.35-7.44 (6H, m), 7.64-7.68 (4H, m)

MSm/z 325 (M⁺-Me-Me), 299 (M⁺-tBu)

[参考例 2]

(R) - 3 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチル
プロパノール (48) の合成

5



- 10 アルゴン雰囲気下、メチル - (S) - 3 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチルプロピオナート (47) (1.0 g, 2.7 mmol) を乾燥トルエン 50 ml に溶解し、0℃で 1 M DIBAL-H / ヘキサン (5.7 ml, 5.7 mmol) を加えて 15 分間攪拌し、室温に戻して 45 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて過剰の DIBAL-H を分解し、0.5 N HCl で
- 15 反応液を抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (30 g, 4 - 10% AcOEt - ヘキサン) で精製し、無色油状の (48) (968 mg, quant) を得た。

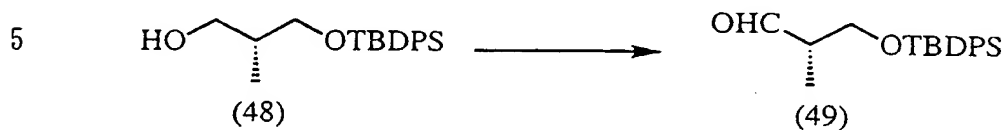
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.83 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.06 (9H, s), 1.99 (1H, ddddq, $J=4.6, 5.2, 6.2, 7.0\text{ Hz}$), 2.58 (1H, bs), 3.60 (1H, dd, $J=7.6, 10.1\text{ Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=4.6, 10.1\text{ Hz}$), 7.37-7.46 (6H, m), 7.67-7.69 (4H, m)

25 MSm/z 328 (M^+), 271 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$)

[参考例 3]

(S) - 3 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチル
プロパノール (49) の合成



アルゴン雰囲気下 (R) - 3 - (t-ブチルジフェニルシリルオ
キシ) - 2 - メチルプロパノール (48) (725 mg, 2.2 mmol) を乾燥ジクロロメタン 40 ml に溶解し、0℃でMS-4
A (30 mg)、NMO (862 mg, 11.1 mmol)、TPAP (cat) を加えて15分間攪拌し、室温に戻して一晩攪拌し
た。つぎにH₂Oを加え、酢酸エチルで抽出した。これを酢酸エチ
ル層飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を
留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (21 g, 4% Ac
OEt - ヘキサン) で精製し、無色油状の (49) (700 mg,
97%) を得た。

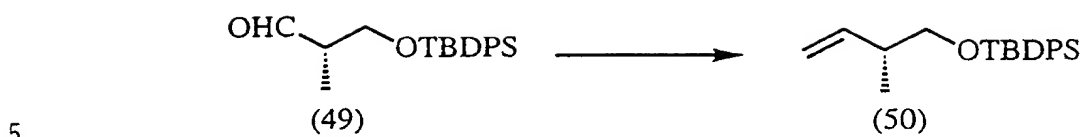
¹HNMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ :

20 1.04 (9H, s), 1.10 (3H, d, J=7.0Hz), 2.56 (1H, ddddq, J=1.3, 4.8, 6.1, 7.0Hz), 3.87 (2H, ddd, J=4.8, 6.1, 10.0Hz), 7.36-7.46 (6H, m), 7.63-7.67 (4H, m), 9.77 (1H, d, J=1.5Hz)

MSm/z 325 (M⁺-H), 269 (M⁺-tBu)

25 [参考例 4]

(S) - 4 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 3 - メチル
- 1 - ブテン (50) の合成



アルゴン雰囲気下、 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$ (2.2 g, 7.4 mmol) を THF 15 ml に懸濁し、0℃でブチリチウム (5.2 ml, 9.3 mmol) を加え、20分間攪拌した。これを

10 (S)-3-(tert-butyl(phenyl)silyloxy)-2-methylpropanoate (49) (1.2 g, 3.7 mmol) の THF 溶液 15 ml に 0℃で加え、15分間攪拌し、室温に戻して45分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥

15 した後、溶媒を留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (12 g, 2% AcOEt-ヘキサン) で精製し、無色油状の (50) (1.1 g, 92%) を得た。

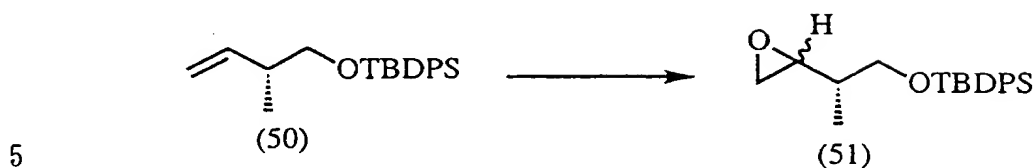
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

1.03 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.05 (9H, s), 2.39 (1H, ddq, $J=6.0, 6.7, 7.0\text{Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J=6.7, 9.7\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=6.1, 9.7\text{Hz}$), 5.01 (3H, m), 7.35-7.44 (6H, m), 7.65-7.68 (4H, m), 9.77 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

20 MSm/z 267 (M^+-tBu)

[参考例 5]

25 (3S)-4-(tert-butyl(phenyl)silyloxy)-3-methyl-1-buten-1-ol (51) の合成



アルゴン雰囲気下 (50) (1.0 g, 3.1 mmol) を乾燥ジクロロメタン 25 ml に溶解し、0℃でmCPBA (1.4 g, 7.4 mmol) を加え、15分間攪拌した。これを室温に戻してさらに一晩攪拌した。H₂Oを加え、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (30 g, 2% Et₂O-ヘキサン) で精製し、無色油状の (51) (1.1 g, quant) を得た。

15 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ :

0.99 (3H, d, J=6.8Hz), 1.05 (5H, s), 1.07 (4H, s), 1.58 (1H, dtq, J=5.0, 6.7, 7.0Hz), 2.57 (4/9H, m), 2.60 (8/9H, dd, J=2.7, 5.0Hz), 2.73 (4/9H, dd, J=4.3, 5.0Hz), 2.76 (5/9H, dd, J=4.3, 5.0Hz), 2.85 (5/9H, ddd, J=2.7, 4.3, 7.0Hz), 2.97 (4/9H, ddd, J=2.7, 4.3, 7.0Hz), 3.49 (1H, dd, J=6.7, 9.7Hz), 3.62 (1H, dd, J=7.0, 9.7Hz), 3.70 (1H, dd, J=5.0, 9.7Hz), 4.02 (3H, m), 7.39 (6H, m), 7.67 (4H, m)

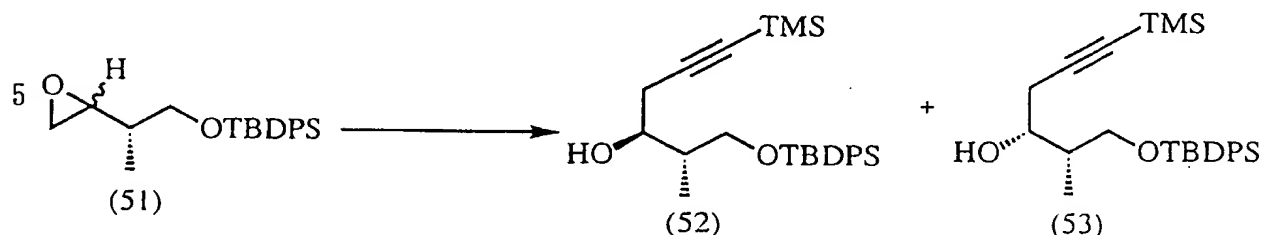
20

MSm/z 283 (M⁺-tBu)

[参考例6]

25 (2S, 3S) - 1 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチル - 6 - トリメチルシリル - 5 - ヘキシン - 3 - オール (52) および (2S, 3R) - 1 - (t-ブチルジフェニルシリルオ

キシ) - 2 - メチル - 6 - トリメチルシリル - 5 - ヘキシン - 3 -
オール (53) の合成



アルゴン雰囲気下、エチニルトリメチルシラン (780 ml, 5.0 mmol) を THF 40 ml に溶解し、0℃でブチリチウム (4.5 ml, 5.0 mmol) を加え、20分間攪拌した。これを -78℃に冷却し、化合物 (51) (1.7 g, 5.0 mmol) の THF 溶液 40 ml に加え、BF₃ · Et₂O (9.5 ml, 5.0 mmol) を加えて15分間攪拌し、室温に戻してからさらに2時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (51 g, 2% Et₂O - ヘキサン) で精製し、(52) (1.2 g, 52%)、(53) (1.1 g, 49%) をいずれも無色油状物として得た。

(52)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ :

0.14 (9H, s), 1.00 (3H, d, J=7.0Hz), 1.06 (9H, s), 1.92-1.99 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J=7.0, 10.1Hz), 2.50 (1H, dd, J=6.7, 10.1Hz), 2.84 (1H, d, J=3.1Hz), 3.67 (1H, dd, J=6.4, 10.2Hz), 3.75 (1H, dd, J=4.2, 10.2Hz), 3.79 (1H, dd, J=4.3, 10.4Hz), 7.37-7.46 (6H, m), 7.65-7.68 (4H, m)

MSm/z 381 (M⁺-tBu), 269 (M⁺-Me-2Ph),

239 ($M^+ - 2Ph - 3Me$)(53) 1H NMR (400MHz, $CDCl_3/TMS$) δ :

0.15 (9H, s), 0.91 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.07 (9H, s), 1.93-1.99 (1H, m),
 5 2.46 (1H, dd, $J=6.4, 10.6$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J=6.4, 10.6$ Hz), 2.84
 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J=6.4, 10.4$ Hz), 3.74-3.76 (1H, m),
 3.79 (1H, dd, $J=4.3, 10.4$ Hz), 7.37-7.46 (6H, m), 7.65-7.68 (4H, m)
 MSm/z 423 ($M^+ - Me$), 365 ($M^+ - TMS$),
 308 ($M^+ - TMS - tBu$)

10

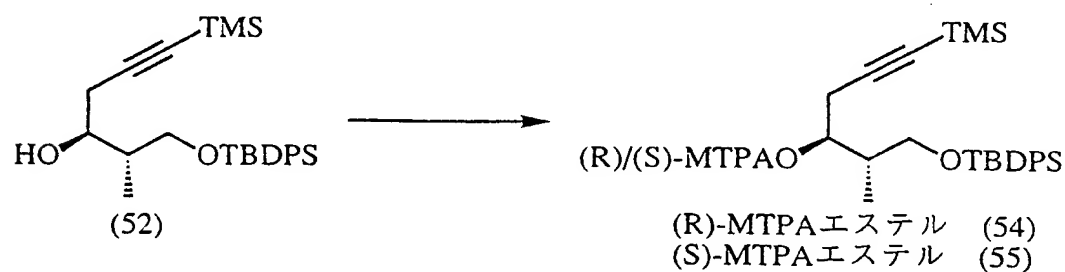
[参考例7]

MTPAエステルの合成 (アルコール (X) の絶対構造の決定)

アルゴン雰囲気下、上記アルコールをそれぞれ乾燥ジクロロメタンに溶解し、DMAP (2当量)、(R)-もしくは(S)-MT
 15 PAC1 (2当量)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をそのままTLC (10% AcOEt-ヘキサン)で精製し、MTPAエ
 ステルを得た。

化合物 (52) から化合物 (54)、(55) の合成

20



25

(54) (R)

収率: 30% (無色オイル)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.12 (9H, s), 0.80 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.06 (9H, s), 2.17 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 2.68 (1H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.41 (2H, dd, $J=3.0, 10.3\text{Hz}$), 3.58 (3H, s), 5.46 (1H, dd, $J=6.1, 10.3\text{Hz}$), 7.28-7.46 (9H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.61-7.65 (4H, m)

(55) (S)

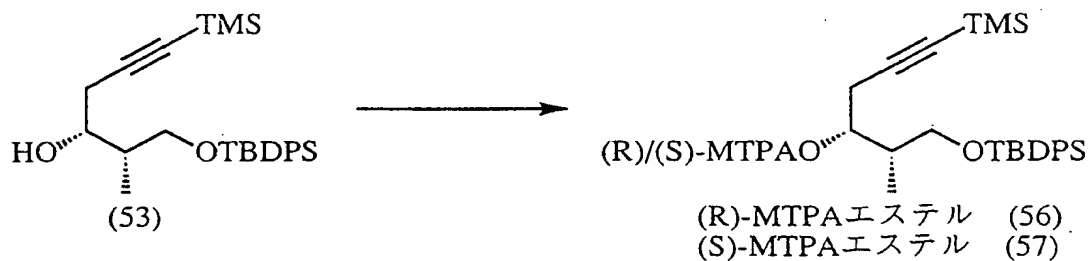
収率 : 25% (無色オイル)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.12 (9H, s), 0.86 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.07 (9H, s), 2.28 (1H, q, $J=6.1\text{Hz}$), 2.57 (1H, dd, $J=5.8, 10.6\text{Hz}$), 2.71 (1H, dd, $J=6.1, 10.6\text{Hz}$), 3.46 (3H, s), 3.48 (2H, m), 5.49 (1H, dd, $J=5.8, 9.8\text{Hz}$), 7.28-7.46 (9H, m), 7.49-7.56 (3H, m), 7.60-7.69 (4H, m)

化合物 (53) から化合物 (56)、(57) の合成

15



20

(56) (R)

収率 : 13% (無色オイル)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.07 (9H, s), 0.95 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.05 (9H, s), 2.26 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 2.55 (1H, dd, $J=6.1, 11.6\text{Hz}$), 2.75 (1H, dd, $J=5.2, 11.6\text{Hz}$), 3.42 (3H, s), 3.56 (1H, dd, $J=5.8, 10.7\text{Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=6.5, 10.7\text{Hz}$)

25

z), 5.27 (1H, dd, J=5.8, 11.6Hz), 7.28-7.45 (9H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.59-7.65 (4H, m)

(57) (S)

収率: 17% (無色オイル)

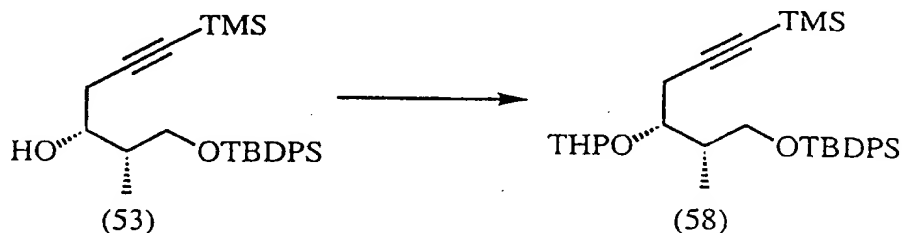
5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ:

0.11 (9H, s), 0.82 (3H, d, J=7.0Hz), 1.05 (9H, s), 2.19 (1H, q, J=6.1Hz), 2.58 (1H, dd, J=6.7, 11.0Hz), 2.75 (1H, dd, J=6.7, 11.0Hz), 3.49 (1H, dd, J=5.4, 10.3Hz), 3.54 (1H, dd, J=5.8, 10.3Hz), 3.57 (3H, s), 5.32 (1H, dd, J=6.7, 10.3Hz), 7.28-7.45 (9H, m), 7.59-7.54 (2H, m), 7.59-7.65 (4H, m)

10

[参考例 8]

(4R, 5S) - 6 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 5
メチル - 4 - テトラヒドロピラニルオキシ - 1 - トリメチルシリル
15 - 1 - ヘキシン (58) の合成



アルコール (53) (1.07 g, 2.50 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) に DHP (0.34 ml, 3.75 mmol, 1.05 当量) と TsOH (72 mg, 0.375 mmol, 0.15 当量) を加え、室温に一晩放置した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (100 g, 1% AcOEt - ヘキ

25

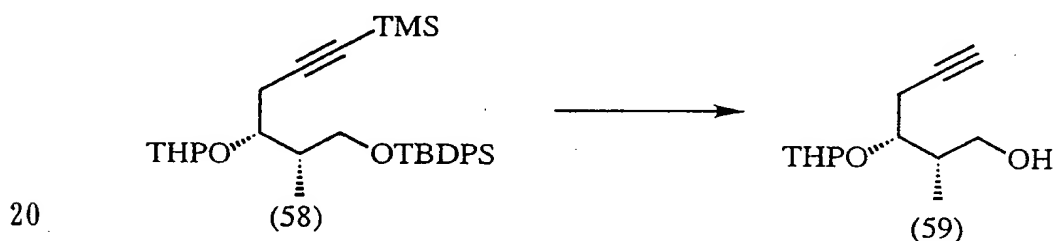
サン) で精製し、無色油状の (58) (1.26 g, 98%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.127 (9/2H, s), 0.135 (9/2H, s), 0.95 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.058 (9/2H, s), 1.061 (9/2H, s), 1.41-1.62 (4H, m), 1.69-1.81 (2H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.38 (1/2H, dd, $J=7.3, 17.1\text{Hz}$), 2.46 (1/2H, dd, $J=4.6, 17.1\text{Hz}$), 2.54 (1/2H, dd, $J=5.5, 17.1\text{Hz}$), 2.66 (1/2H, dd, $J=5.8, 17.1\text{Hz}$), 3.38-3.49 (1H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 3.88-3.91 (1/2H, m), 3.92-4.06 (1/2H, m), 4.66 (1/2H, dd, $J=3.1, 3.4\text{Hz}$), 4.86 (1/2H, dd, $J=2.7, 4.3\text{Hz}$), 7.35-7.44 (6H, m), 7.65-7.70 (4H, m)

[参考例 9]

(2S, 3R) - 2-メチル-3-テトラヒドロピラニルオキシ-5-ヘキシン-1-オール (59) の合成



化合物 (58) (1.13 g, 2.20 mmol) の THF 溶液 (20 ml) に 1M $n\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ (8.8 ml, 8.80 mmol, 4 当量) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (35 g, 20% AcOEt-ヘキ

25

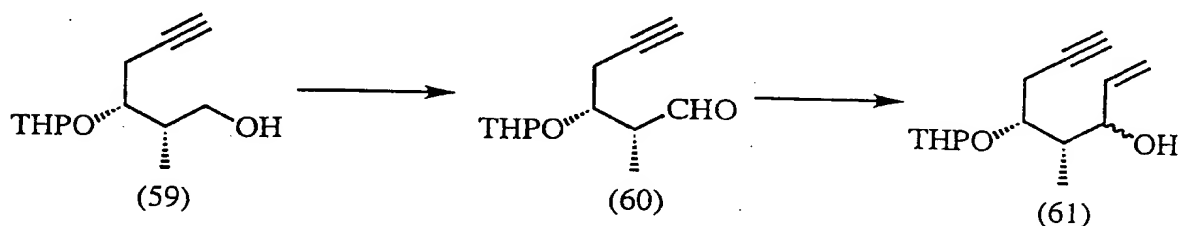
サン) で精製し、無色油状の (59) (450 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.99 (3/2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.01 (3/2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.41-1.89 (6H+1/2
 5 H, m), 1.99 (1/2H, t, $J=2.7\text{Hz}$), 2.00 (1/2H, t, $J=2.7\text{Hz}$), 2.13-2.19
 (1/2H, m), 2.33 (1/2H, bs), 2.38 (1/2H, ddd, $J=2.4, 6.1, 17.1\text{Hz}$);
 2.57 (1/2H, ddd, $J=2.4, 4.0, 17.1\text{Hz}$), 2.63 (1/2H, ddd, $J=2.8, 4.0,$
 17.1Hz), 2.72 (1/2H, ddd, $J=2.8, 7.0, 17.1\text{Hz}$), 3.30-3.31 (1/2H,
 m), 3.41-3.56 (3/2H, m), 3.60-3.81 (2H, m), 3.95-4.01 (3/2H, m), 4.
 10 69-4.71 (1H, m)

[参考例 10]

(4R, 5R) - 3-ヒドロヒシ-4-メチル-5-テトラヒドロ
 ピラニルオキシ-1-オクテン-7-イン (61) の合成



DMSO (0.92 ml, 12.5 mmol, 6当量) のジクロロメタン溶液 (4 ml) にオキサリルクロリド (0.56 ml, 6.30 mmol, 3当量) を加え、アルゴン雰囲気下、 -78°C で1時間攪拌した。得られた溶液に化合物 (59) (440 mg, 2.08 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) を -78°C で加えて30分攪拌後、 Et_3N (3.2 ml, 24 mmol, 12当量) を加え、 $-78-0^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシ

ウムで乾燥後、溶媒を留去した。粗生成物を少量のシリカゲルを通してろ過し、溶媒を留去して無色油状のアルデヒド(60)を得た。この生成物はさらに精製することなくそのまま次の反応に使った。

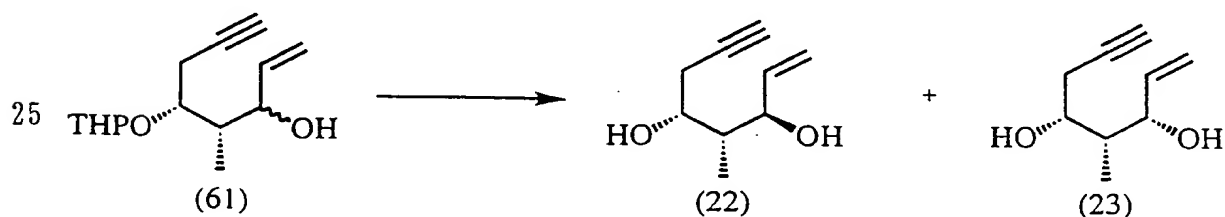
アルデヒド(60)(426mg, 2.02mmol)のTHF
 5 溶液(10ml)に0℃で1M ビニルマグネシウムブロミド/THF(4.0ml, 4.00mmol, 2当量)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(55g,
 10 20%AcOEt-ヘキサン)で精製し、無色油状のアリルアルコール(61)(329mg, 68%)を得た。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃/TMS) δ:

0.85(3/4H, d, J=7.0Hz), 0.88(3/4H, d, J=7.3Hz), 0.90(3/4H, d, J=7.0Hz), 0.93(3/4H, d, J=7.0Hz), 1.47-1.87(6H, m), 1.98-2.05(1H, m),
 15 2.15-2.19(1H, m), 2.37-2.89(2H, m), 3.37-4.15(4.5H, m), 4.51-4.84(1.5H, m), 5.13-5.35(2H, m), 5.83-5.94(1H, m)

[参考例11]

(3R, 4R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-
 20 オクテン-7-イン(22)および(3S, 4R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-7-イン(23)の合成



アリルアルコール (61) (315 mg, 1.32 mmol) のメタノール溶液 10 ml に TsOH (25 mg, 0.13 mmol, 0.1 当量) を加え、室温に 1 時間放置した。反応液に飽和重曹水を加え、Et₂O で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (55 g, 10% AcOEt-ヘキサン) で精製し、無色油状のエン-イン化合物 (22) (79 mg, 39%)、(23) (75 mg, 37%) を得た。

(22)

10 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ :

0.90 (3H, d, J=7.0Hz), 1.95 (1H, dquin, J=2.8, 7.0Hz), 2.08 (1H, t, J=2.8Hz), 2.43 (1H, ddd, J=2.8, 7.0, 17.1Hz), 2.54 (1H, ddd, J=2.8, 4.6, 17.1Hz), 2.72 (1H, d, J=5.5Hz), 2.96 (1H, d, J=4.6Hz), 3.79 (1H, tt, J=4.6, 7.0Hz), 4.44 (1H, dt, J=7.0, 1.5, 5.5Hz), 5.23 (1H, dt, J=10.7, 1.5Hz), 5.32 (1H, dt, J=17.1, 1.5Hz), 5.94 (1H, ddd, J=5.5, 10.7, 17.1Hz)

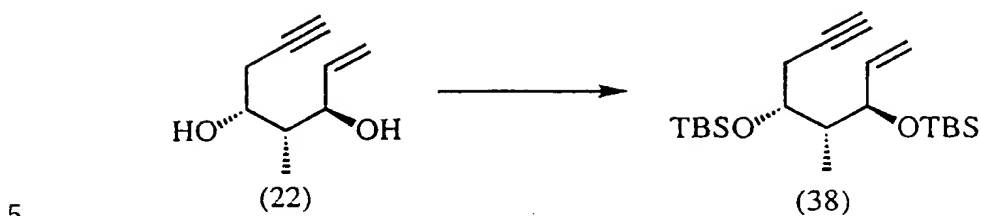
(23)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ :

0.83 (3H, d, J=7.0Hz), 1.83 (1H, dquin, J=7.0, 7.9Hz), 2.07 (1H, t, J=2.8Hz), 2.41 (1H, ddd, J=2.8, 6.7, 16.8Hz), 2.58 (1H, ddd, J=2.8, 4.0, 16.8Hz), 2.88 (1H, bs), 3.41 (1H, bs), 3.74 (1H, m), 4.14 (1H, tt, J=1.2, 7.3Hz), 5.19 (1H, dt, J=10.4, 1.2Hz), 5.27 (1H, dt, J=17.1, 1.2Hz), 5.88 (1H, ddd, J=7.3, 10.4, 17.1Hz)

25 [参考例 12]

(3R, 4R, 5R) - 3, 5 - ジ (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (38) の合成



化合物 (22) (58 mg, 0.376 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 ml) に 2, 6-ルチジン (0.18 ml, 1.5 mmol, 4 当量)、次いで TBSOTf (0.34 ml, 1.5 mmol, 4 当量) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (10 g, 2% AcOEt-ヘキサン) で精製し、無色油状の (38) (141 mg, 98%) を得た。

15

¹HNMR (400MHz, CDCl₃/TMS) δ :

0.01 (3H, s), 0.5 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.90 (9H, s), 0.90 (3H, d, J=7.0Hz), 1.78 (1H, dquin, J=4.9, 7.0Hz), 1.93 (1H, t, J=2.8Hz), 2.26 (1H, ddd, J=2.8, 7.0, 16.8Hz), 2.40 (1H, ddd, J=2.8, 4.3, 16.8Hz), 3.86 (1H, dt J=7.0, 4.3Hz), 4.11 (1H, ddt, J=5.8, 7.3, 1.8Hz), 5.09 (1H, dt, J=10.1, 1.8Hz), 5.14 (1H, dt, J=17.4, 1.8Hz), 5.84 (1H, ddd, J=7.3, 10.1, 17.4Hz)

20

[参考例 13]

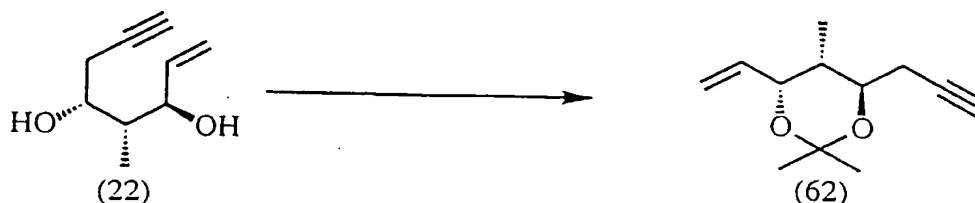
25 アセトニドの合成 (エン-イン化合物 (III) の絶対配置の決定)

上記エン-イン化合物 (5 mg) をそれぞれアセトン 0.4 ml に溶解し、ジメトキシプロパン 0.1 ml と CSA (1.5 mg, 0.2 当量) を加えて室温に 5 時間放置した。溶媒を留去し、得ら

れた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（6 g, 5 % AcOEt-ヘキサン）で精製し、アセトニドを得た。

化合物（22）から化合物（62）の合成

5



10 収率：80 %（無色オイル）

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.90 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.39 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.86-1.92 (1H, m),
 2.01 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.44 (1H, ddd, $J=2.8, 6.1, 17.4\text{Hz}$), 2.48 (1H, ddd, $J=2.8, 5.5, 17.4\text{Hz}$), 3.49 (1H, dt, $J=7.6, 5.8\text{Hz}$), 4.43 (1H, ddt, $J=6.1, 5.2, 1.5\text{Hz}$), 5.17 (1H, dt, $J=10.7, 1.2\text{Hz}$), 5.26 (1H, dt, $J=17.4, 1.2\text{Hz}$), 5.79 (1H, ddd, $J=6.1, 10.7, 17.4\text{Hz}$)

15

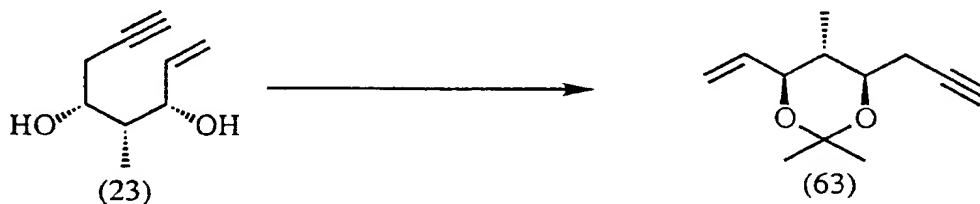
$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3/TMS) δ :

12.89 (q), 24.10 (q), 25.24 (q), 29.70 (t), 39.76 (d), 69.66 (s),
 70.61 (d), 73.02 (d), 80.96 (d), 100.88 (s), 115.77 (t), 135.59

20

化合物（23）から化合物（63）の合成

25



収率：80 %（無色オイル）

^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.82 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.45 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.51-1.61 (1H, m),
 2.01 (1H, t, $J=2.7\text{Hz}$), 2.42 (1H, ddd, $J=2.7, 5.5, 17.4\text{Hz}$), 2.52 (1H, ddd, $J=2.7, 4.0, 17.4\text{Hz}$), 3.68 (1H, ddd, $J=4.0, 5.8, 10.1\text{Hz}$),
 3.91 (1H, ddt, $J=7.3, 10.1, 1.5\text{Hz}$), 5.24 (1H, dd, $J=1.5, 7.3\text{Hz}$), 5.29 (1H, dd, $J=1.5, 17.4\text{Hz}$), 5.76 (1H, ddd, $J=7.3, 10.1, 17.4\text{Hz}$)

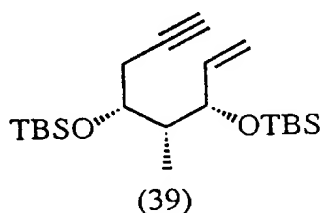
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3/TMS) δ :

12.15 (q), 19.71 (q), 29.70 (t), 30.04 (q), 39.76 (d), 69.66 (s),
 70.61 (d), 73.02 (d), 80.96 (d), 100.88 (s), 115.77 (t), 135.59
 (t)

適当な原料を用い、同様な製造法を適用することによって、以下のエンーイン化合物を合成した。

[参考例 1.4]

(3S, 4R, 5R) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
 オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (39) の合成



^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

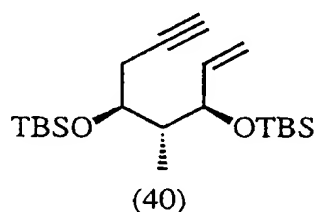
0.02 (3H, s), 0.057 (3H, s), 0.063 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.78 (3H, d,
 $J=7.0\text{Hz}$), 0.86 (9H, s), 0.90 (9H, s), 1.89 (1H, dquin, $J=5.5, 7.0\text{Hz}$),
 1.93 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.26 (1H, ddd, $J=2.8, 7.0, 16.8\text{Hz}$), 2.39 (1H, ddd, $J=2.8, 4.0, 16.8\text{Hz}$), 3.97 (1H, ddd, $J=4.0, 5.2, 6.7\text{Hz}$),

4.12 (1H, ddt, $J=6.4, 6.7, 1.2$ Hz), 5.09 (1H, dt, $J=10.4, 1.2$ Hz),
 5.16 (1H, dt, $J=17.1, 1.2$ Hz), 5.75 (1H, ddd, $J=6.1, 10.4, 17.1$ Hz)
 MS m/z 382 (M^+), 367 (M^+-Me), 325 (M^+-tBu)

5 [参考例 15]

(3R, 4R, 5S) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
 オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (40) の合成

10



^1H NMR (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

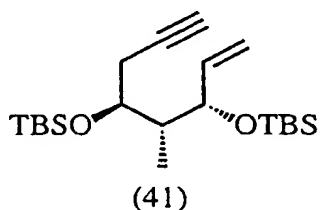
15 0.01 (3H, s), 0.049 (3H, s), 0.051 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.89 (18H,
 s), 0.92 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.86 (1H, dquin, $J=4.0, 6.7$ Hz), 1.95 (1H,
 t, $J=2.8$ Hz), 2.38 (2H, dd, $J=2.7, 5.8$ Hz), 3.88 (1H, ddd, $J=4.0, 6.1,$
 6.4Hz), 4.09 (1H, t, 7.0), 5.10 (1H, dt, $J=10.4, 1.5$ Hz), 5.14 (1H,
 dt, $J=17.4, 1.5$ Hz), 5.81 (1H, ddd, $J=7.0, 10.4, 17.4$)

20 MS m/z 382 (M^+), 367 (M^+-Me), 325 (M^+-tBu)

[参考例 16]

(3S, 4R, 5S) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
 オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (41) の合成

25

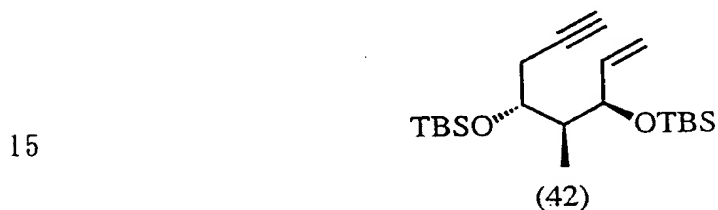


$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.03 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.76 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.889 (9H, s), 0.892 (9H, s), 1.91 (1H, dquin, $J=3.7, 7.0\text{Hz}$), 1.97 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.36-2.40 (2H, m), 3.99-4.05 (2H, m), 5.09 (1H, dt, $J=10.4, 0.9\text{Hz}$), 5.13 (1H, dt, $J=17.1, 0.9\text{Hz}$), 5.73 (1H, ddd, $J=7.6, 10.1, 17.1\text{Hz}$)
 MSm/z 382 (M^+), 367 (M^+-Me), 325 (M^+-tBu)

[参考例 17]

10 (3R, 4S, 5R) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
 オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (42) の合成



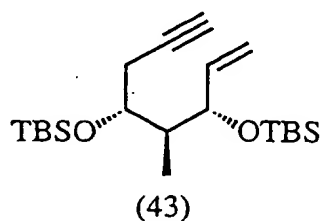
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.03 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.76 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.889 (9H, s), 0.891 (9H, s), 1.91 (1H, dquin, $J=3.7, 7.0\text{Hz}$), 1.97 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.31-2.43 (2H, m), 3.98-4.04 (2H, m), 5.10 (1H, dt, $J=10.1, 1.5\text{Hz}$), 5.13 (1H, dt, $J=17.1, 1.5\text{Hz}$), 5.74 (1H, ddd, $J=7.6, 10.1, 17.1\text{Hz}$)
 MSm/z 382 (M^+), 367 (M^+-Me), 325 (M^+-tBu)

25

[参考例 18]

(3S, 4S, 5R) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
 オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (43) の合成



5

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

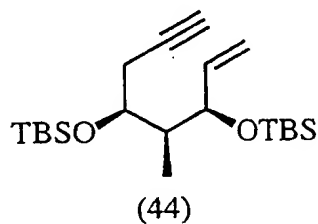
0.01 (3H, s), 0.049 (3H, s), 0.051 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.89 (18H, s), 0.92 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.85 (1H, dquin, $J=3.7, 6.7\text{Hz}$), 1.96 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.39 (2H, dd, $J=2.8, 6.7\text{Hz}$), 3.88 (1H, ddd, $J=4.0, 6.1, 6.4\text{Hz}$), 4.07 (1H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 5.10 (1H, dt, $J=10.1, 1.8\text{Hz}$), 5.14 (1H, dt, $J=18.3, 1.8\text{Hz}$), 5.81 (1H, ddd, $J=7.0, 10.4, 17.4\text{Hz}$)
 MSm/z 367 (M^+-Me), 325 (M^+-tBu)

15

[参考例 19]

(3R, 4S, 5S) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
 オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (44) の合成

20



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.01 (3H, s), 0.057 (3H, s), 0.063 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.78 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.86 (9H, s), 0.90 (9H, s), 1.88 (1H, dquin, $J=5.5, 6.7\text{Hz}$), 1.93 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 2.26 (1H, ddd, $J=2.8, 7.0, 16.8\text{Hz}$), 2.39 (1H, ddd, $J=2.8, 4.0, 16.8\text{Hz}$), 3.97 (1H, dt, $J=4.0, 5.5\text{Hz}$), 4.12

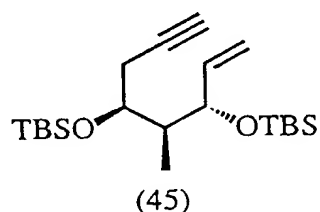
(1H, ddt, $J=5.2, 6.7, 1.2$ Hz), 5.09 (1H, dt, $J=10.4, 1.2$ Hz), 5.15
(1H, dt, $J=17.1, 1.2$ Hz), 5.75 (1H, ddd, $J=6.7, 10.4, 17.4$ Hz)

MSm/z 382 (M^+), 367 (M^+-Me), 325 (M^+-tBu)

5 [参考例 20]

(3S, 4S, 5S) - 3, 5 - ビス (t - ブチルジメチルシリル
オキシ) - 4 - メチル - 1 - オクテン - 7 - イン (45) の合成

10



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

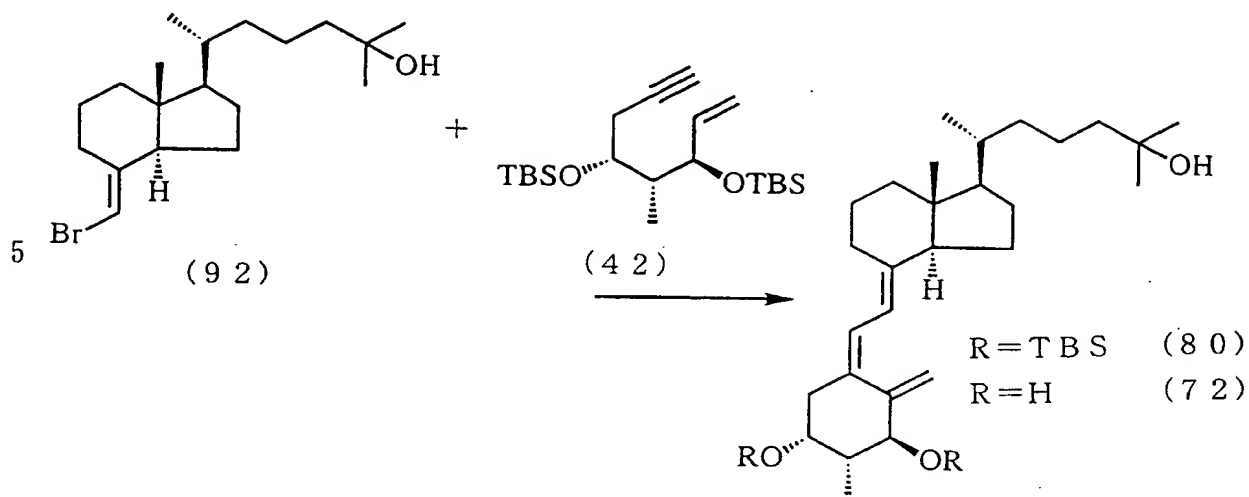
15 0.01 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.88 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.89 (9H, s), 0.90 (9H, s), 1.76-1.80 (1H, m), 1.93 (1H, t, $J=2.8$ Hz), 2.26 (1H, ddd, $J=2.7, 7.0, 16.8$ Hz), 2.40 (1H, ddd, $J=2.7, 4.3, 16.8$ Hz), 3.85 (1H, dt, $J=7.0, 4.3$ Hz), 4.11 (1H, ddt, $J=5.8, 7.3, 1.8$ Hz), 5.10 (1H, dt, $J=10.1, 1.8$ Hz), 5.14 (1H, dt, $J=17.4, 1.8$ Hz), 5.84 (1H, ddd, $J=7.3, 10.1, 17.4$ Hz)

20

MSm/z 382 (M^+), 367 (M^+-Me), 325 (M^+-tBu)

[実施例 1]

(20S) - 1 α , 25 - ジヒドロキシ - 2 α - メチル - 3 β - ビ
25 タミン D₃ (72) の合成



10 エキソメチレン化合物 (92) (17 mg) をトルエン 0.3
 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、 Et_3N (0.45 ml) を加
 えた。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (1.9 mg、0.03 当
 量)、 Ph_3P (2.5 mg、0.3 当量) を加え、室温で攪拌し、
 15 次いでエン-イン化合物 (42) (13 mg、0.7 当量) のトル
 エン 0.2 ml 溶液を加え、室温で 10 分間攪拌し、さらに 12
 0℃の油浴上で 2.5 時間反応させた。冷却後、反応液をろ過し、
 シリカゲルクロマトグラフィ (AcOEt : ヘキサン = 1 : 3) で
 精製し、化合物 (80) を得た。

20 得られた化合物 (80) をメタノール 1 ml に溶解し、CSA
 (11 mg、1 当量) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で一晩反応
 させた。反応液を留去し、精製水を加えて AcOEt で抽出した。
 抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留
 去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (Ac
 OEt : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、さらにリサイクル分取 HPLC
 25 LC (Lichrosorb RP-18、70% MeCN / H_2O) で精製し、無色結晶 (72) (9.3 mg、63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O/TMS}$) δ :

0.53 (3H, s), 0.85 (3H, d, J=6.7Hz), 1.08 (3H, d, J=6.8Hz), 1.21 (6H, s),
 1.12-2.04, (19H, m) 2.23 (1H, dd, J=7.9Hz, 13.4Hz), 2.67 (1H, dd, J=4.0
 Hz, 13.4Hz), 2.83 (1H, m), 3.83 (1H, td, J=7.9Hz, 4.0Hz), 4.29 (1H, d, J=
 3.3Hz), 5.01 (1H, d, J=1.8Hz), 5.28 (1H, m), 6.01 (1H, d, J=11.3Hz), 6.3
 5 9 (1H, d, J=11.3Hz)

UV (EtOH): λ_{\max} 266nm

MS m/z 430 (M^+), 412 ($M^+ - H_2O$), 394 ($M^+ - 2H_2O$)

HR-MS: calcd. for $C_{28}H_{46}O_3$: 430.3447

found: 430.3443

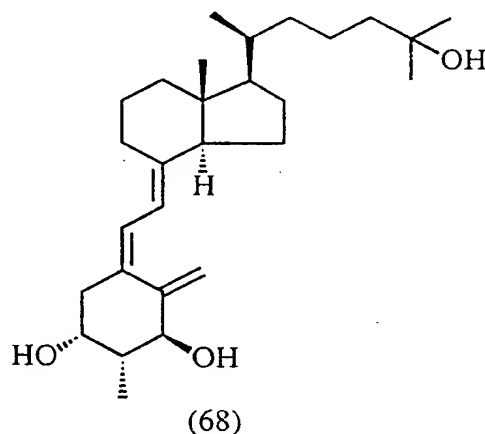
10

実施例 1 と同様の反応条件を用いることで、以下の 1, 25-ジ
 ヒドロキシー-2-メチルビタミンD₃誘導体を製造した。

[実施例 2]

(20S)-1 α 、25-ジヒドロキシー-2 β -メチル-3 β -ビ
 15 タミンD₃ (68) の合成

20



25 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$ - D_2O /TMS) δ :

0.55 (3H, s), 0.85 (3H, d, J=6.4Hz), 1.15 (3H, d, J=6.7Hz), 1.21 (6H, s),
 1.17-2.01 (19H, m) 2.42 (1H, dd, J=13.9, 4.9Hz), 2.52 (1H, d, J=13.9Hz),
 2.82 (1H, dd, J=11.9Hz, 4.0Hz), 3.99-4.04 (1H+1H, m), 5.02 (1H, t, J=1.

8Hz), 5.37 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 6.03 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 6.35 (1H, d, $J=11.3$ Hz)

UV (EtOH) : λ_{\max} 263nm

MS m/z 430 (M^+), 412 (M^+-H_2O), 394 (M^+-2H_2O)

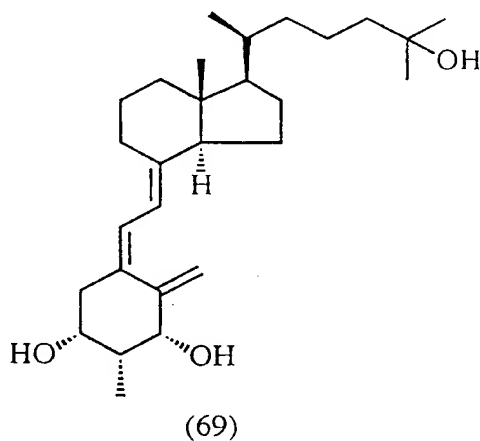
5 HR-MS: calcd. for $C_{28}H_{46}O_3$: 430.3447

found: 430.3441

[実施例 3]

(20S) - 1 β , 25 - ジヒドロキシ - 2 β - メチル - 3 β - ビ
10 タミン D₃ (69) の合成

15



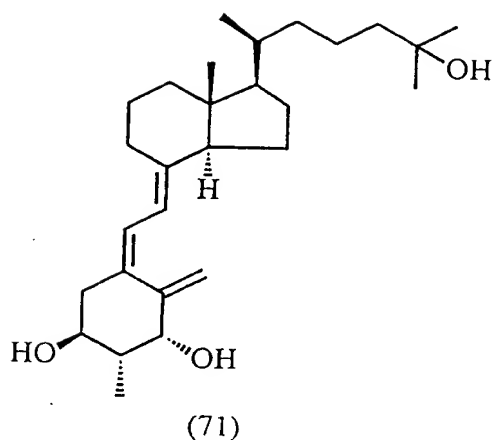
20 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$ /TMS) δ :

0.55 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.22 (6H, s), 1.23 (3H, d, $J=7.3$ Hz),
2.17 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 2.50 (1H, brd, $J=12.5$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J=14.0$ Hz,
3.7Hz), 2.79 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=12.5$ Hz, 4.9Hz), 3.91 (1H,
m), 4.17 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 5.25 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.09 (1H,
25 d, $J=11.3$ Hz), 6.48 (1H, d, $J=11.3$ Hz)

MS m/z 430 (M^+), 412 (M^+-H_2O), 394 (M^+-2H_2O), 379 (M^+-2H_2O-Me)

HR-MS: calcd. for $C_{28}H_{46}O_3$; 430.3447, found: 430.3446

5



10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.54 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.10 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.22 (6H, s),
 1.68 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.24 (1H, dd, $J=13.4\text{Hz}$, 8.5Hz),
 2.65 (1H, dd, $J=13.4\text{Hz}$, 4.3Hz), 2.82 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 4.3Hz), 3.81 (1
 H, m), 4.27 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.02 (1
 H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.40, (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

15

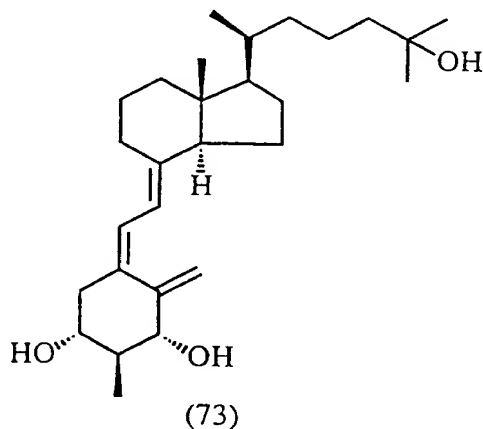
MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 394 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$), 379 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}$)

HR-MS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$; 430.3447, found; 430.3446

[実施例 6]

20 (20S) - 1 β , 25 - ジヒドロキシ - 2 α - メチル - 3 β - ビ
 タミン D_3 (73) の合成

25



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.55 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.22 (6H, s),
 1.83 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.27 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.34 (1H,
 dd, $J=14.0\text{Hz}$, 5.5Hz), 2.65 (1H, dd, $J=14.0\text{Hz}$, 7.8Hz), 2.84 (1H, dd, $J=1$
 5 2.2Hz, 4.3Hz), 3.72 (1H, m), 3.97 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$
 z), 5.30 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.04 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$
 z)

MS m/z 430 (M^+), 412 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 394 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}$), 379 ($\text{M}^+-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}$)

HR-MS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$; 430.3447, found; 430.3445

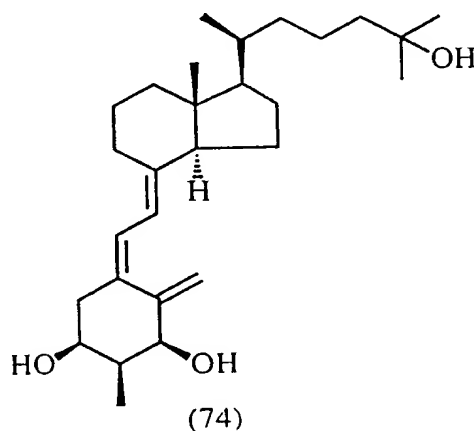
10

[実施例 7]

(20S) - 1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -メチル-3 α -ビ
 タミンD₃ (74) の合成

15

20



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3/TMS) δ :

0.53 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.21 (6H, s), 1.22 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$),
 25 2.09 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.49 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 2.58 (1H, dd, $J=14.0\text{Hz}$, 3.7Hz),
 2.80 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 2.85 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.9
 8 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.03 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.48
 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

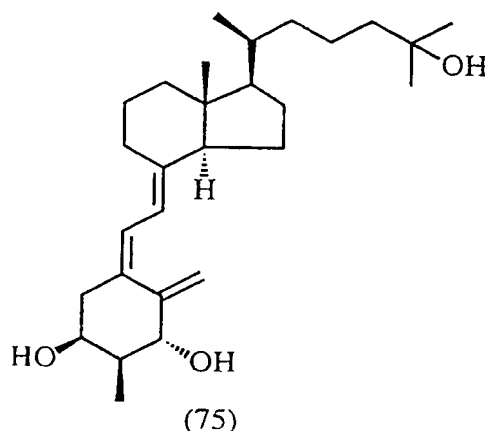
MS m/z 430 (M^+), 412 ($M^+ - H_2O$), 394 ($M^+ - 2H_2O$), 379 ($M^+ - 2H_2O - Me$)

HR-MS: calcd. for $C_{28}H_{46}O_3$; 430.3447, found; 430.3447

[実施例 8]

5 (20S) - 1 β , 25 - ジヒドロキシ - 2 α - メチル - 3 α - ビ
タミン D₃ (75) の合成

10



15

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$ /TMS) δ :

0.53 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.21 (6H, s),
1.69 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.41 (1H, dd, $J=13.7$ Hz, 5.5Hz),
2.51 (1H, dd, $J=13.4$ Hz, 2.4Hz), 2.82 (1H, m), 4.02-4.08 (2H, m), 5.01 (1
20 H, d, $J=1.8$ Hz), 5.35 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.01 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 6.36 (1H,
d, $J=11.6$ Hz)

MS m/z 430 (M^+), 412 ($M^+ - H_2O$), 394 ($M^+ - 2H_2O$), 379 ($M^+ - 2H_2O - Me$)

HR-MS: calcd. for $C_{28}H_{46}O_3$; 430.3447, found; 430.3445

25

[実施例 9]

ウシ胸腺 1 α , 25 - ジヒドロキシビタミン D₃ レセプター (VDR)
に対する本発明化合物の結合親和性

ヤマサ醤油株式会社製ウシ胸腺ビタミンDレセプターキット1アンプル（約25mg）を0.05Mリン酸0.5Mカリウム緩衝液（pH7.4）55mlに溶解した。被験化合物のエタノール溶液50 μ lとレセプター溶液500 μ lを室温で1時間プレインキュベートした後、[26, 27-メチル-³H] 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃溶液50 μ l（131Ci/mmol、16,000dpm）を最終濃度0.1nMとなるように加えて4℃で一晩インキュベートした。結合と非結合の[26, 27-メチル-³H] 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃は200 μ lのデキストラン-コーテド-チャコールを加えて遠心分離し、500 μ lの上澄みに液体シンチレーションカクテル（ACS-II）9.5mlを加え、液体シンチレーションカウンターでその放射活性を測定した。

被験化合物のD₃レセプター（VDR）に対する結合親和性は、[26, 27-メチル-³H] 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃の結合を50%阻害する濃度を求め、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃を100としたときの相対強度比で表した。その結果を、次表に示す。

20	化合物	VDR結合親和性	化合物	VDR結合親和性
	1 α , 25-(OH) ₂ VD ₃	100		
	化合物(65)	13	化合物(68)	160
	化合物(1)	0.05	化合物(69)	0.03
	化合物(2)	0.3	化合物(70)	0.08
	化合物(3)	0.8	化合物(71)	7
25	化合物(4)	400	化合物(72)	1200
	化合物(5)	0.05	化合物(73)	0.05
	化合物(6)	4	化合物(74)	17
	化合物(7)	0.06	化合物(75)	0.03

ここで、表中の化合物（１）ないし化合物（７）、および化合物（６５）は比較例であり、それぞれ

（２０Ｒ）－１β、２５－ジヒドロキシ－２β－メチル－３β－ビタミンD₃、

5 （２０Ｒ）－１α、２５－ジヒドロキシ－２β－メチル－３α－ビタミンD₃、

（２０Ｒ）－１β、２５－ジヒドロキシ－２β－メチル－３α－ビタミンD₃、

10 （２０Ｒ）－１α、２５－ジヒドロキシ－２α－メチル－３β－ビタミンD₃、

（２０Ｒ）－１β、２５－ジヒドロキシ－２α－メチル－３β－ビタミンD₃、

（２０Ｒ）－１α、２５－ジヒドロキシ－２α－メチル－３α－ビタミンD₃、

15 （２０Ｒ）－１β、２５－ジヒドロキシ－２α－メチル－３α－ビタミンD₃は、

（２０Ｒ）－１α、２５－ジヒドロキシ－２β－メチル－３β－ビタミンD₃である。

20 [実施例 10]

HL-60細胞の分化誘導作用に対する本発明化合物の効果

HL-60細胞は細胞バンク（ジャパニーズ キャンサー リサーチ リソース バンク、細胞番号：JCRB0085）から購入したものを用いた。細胞は、継代培養による細胞特性の変化を防ぐため凍結保存ストックとし、実験開始前に解凍して継代培養を始めたものを使用した。実験には継代1ヶ月から半年程度のものを用いた。

25

継代は浮遊培養状態の細胞を遠心回収して、新鮮な培養液に $1 / 100$ 程度 ($1 - 2 \times 10^5$ cells/ml) の濃度に希釈することで実施した。培養液として 10% 牛胎児血清を含む RPMI - 1640 培地を用いた。継代培養していた細胞を遠心回収して培養液に 2×10^4 cells/ml に分散させ、24 ウェル培養シャーレに 1 ml / ウェルで播種した。この系に、本発明化合物のエタノール溶液 ($1 \times 10^{-9} M - 1 \times 10^{-6} M$) をウェルあたり $1 \mu l$ で添加した。なお、 $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ については、 $1 \times 10^{-7} M$ から $1 \times 10^{-4} M$ のエタノール溶液をウェルあたり $1 \mu l$ で添加し、コントロールにはエタノールをウェルあたり $1 \mu l$ で添加した。37℃、5% CO₂ 下で4日間培養した後、細胞遠心回収した。ニトロブルーテトラゾリウム (以下 NBT) 還元活性の測定は以下の手順に従って実施した。すなわち、遠心回収した細胞を新鮮な培養液に浮遊させた後、NBT 0.1%、12-オ-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート 100 nM となるように添加し、37℃で25分間インキュベートした後、サイトスピン標本作製した。風乾後、ケルネヒトロー染色を行い、光学顕微鏡下で NBT 還元活性陽性細胞の比率を求めた。結果を次表に示す。

HL-60細胞における、本発明化合物によるニトロブルーテトラゾリウム還元活性に及ぼす作用

化合物	濃度 (M)	ニトロブルーテトラゾリウム還元活性、陽性細胞数 (%)
コントロール		1.5
1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$	10 ⁻¹⁰	4.3 \pm 1.2
	10 ⁻⁹	36.8 \pm 2.0
	10 ⁻⁸	86.1 \pm 2.6
	10 ⁻⁷	96.5 \pm 1.0
化合物 (68)	10 ⁻¹²	1.7 \pm 0.3
	10 ⁻¹¹	2.8 \pm 0.7
	10 ⁻¹⁰	57.7 \pm 5.0
	10 ⁻⁹	95.7 \pm 1.0
化合物 (71)	10 ⁻¹²	1.5 \pm 0.8
	10 ⁻¹¹	1.8 \pm 0.8
	10 ⁻¹⁰	2.0 \pm 1.0
	10 ⁻⁹	40.5 \pm 1.8
化合物 (74)	10 ⁻¹²	6.4 \pm 1.1
	10 ⁻¹¹	17.0 \pm 2.3
	10 ⁻¹⁰	16.7 \pm 1.1
	10 ⁻⁹	96.4 \pm 1.4
化合物 (72)	10 ⁻¹²	3.7 \pm 0.8
	10 ⁻¹¹	94.4 \pm 1.8
	10 ⁻¹⁰	95.7 \pm 2.3
	10 ⁻⁹	96.2 \pm 2.0

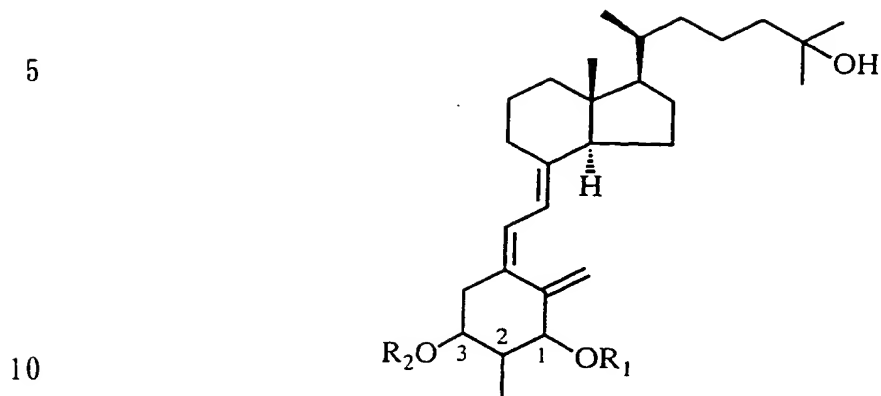
産業上の利用分野

本発明により提供される上記式 (I) で表される 1, 25-ジヒドロキシー-2-メチルビタミンD₃誘導体は、ビタミンD₃誘導体の有用性が広く認知されている疾患（骨粗鬆症、クル病、副甲状腺機能亢進症など）に対して有効に用いることができる。なかでも、
5 本発明化合物の極めて強い分化誘導作用によって細胞分化不全に由来する疾患（癌、乾癬など）に対して特に有効に用いることができる。

また、その1位、2位、および3位に由来する立体異性体の種類
10 によって、ある異性体はビタミンDレセプターに高親和性でかつビタミンD結合蛋白にも高親和性を示し、またある異性体はビタミンDレセプターに高親和性でかつビタミンD結合蛋白には低親和性を示すなど両蛋白質に対する親和性に差異を示し、それぞれの作用特性に適したビタミンD代謝異常症の治療薬として用いることができ
15 る。

請 求 の 範 囲

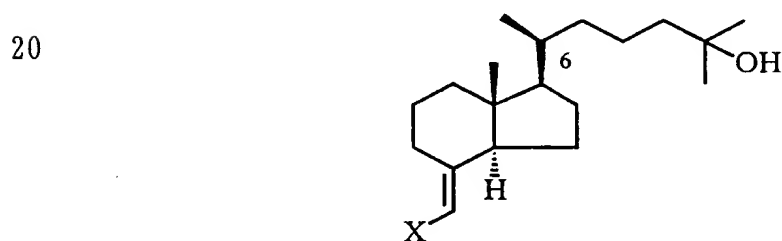
1. 下記一般式 (I)



[式中、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ
($C_1 - C_7$ アルキル) シリル基を表す。ここで、1 位、2 位、お
よび 3 位の不斉炭素についての立体配置は、それぞれ独立に、 α 配
15 位または β 配位である。]

で表される 1, 25-ジヒドロキシ-2-メチルビタミンD₃誘導体。

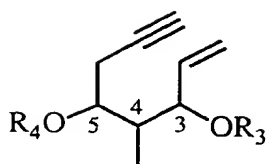
2. 下記一般式 (II)



25 [式中、Xは臭素原子またはヨウ素原子を表す。]

で表されるエキソメチレン化合物と、下記一般式 (III)

5



[式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ独立に、水素原子またはトリ（ $C_1 - C_7$ 炭化水素）シリル基を表す。]

- 10 で表されるエーイン化合物とをパラジウム触媒の存在下に反応させ、必要に応じてトリ（ $C_1 - C_7$ 炭化水素）シリル基を脱保護することを特徴とする、請求の範囲第1項に記載のビタミン D_3 誘導体の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01979

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07C401/00, A61K31/59

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07C401/00, A61K31/59

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-41059, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.),	1
Y	February 15, 1994 (15. 02. 94), Pages 2, 3 (Family: none)	1
Y	Sepideh NAYERI et al., "High-affinity nuclear receptor binding of 20-epi analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 correlates well with gene activation", J. Cell. Biochem., 1996, Vol. 62, No. 3, p.325-333	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later than
the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority
date and not in conflict with the application but cited to understand
the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such combination
being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
July 23, 1998 (23. 07. 98)

Date of mailing of the international search report
August 4, 1998 (04. 08. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁰ C07C401/00, A61K31/59

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁰ C07C401/00, A61K31/59

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 6-41059, A (中外製薬株式会社) 15. 2月. 1994 (15. 02. 94) 第2-3頁 (ファミリーなし)	1 1
Y	Sepideh NAYERI et al. "High-affinity nuclear receptor binding of 20-epi analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 correlates well with gene activation", J.Cell.Biochem., 1996, 第62巻, 第3号, p. 325-333	1

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 07. 98

国際調査報告の発送日

04.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

4 H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3445

